Ueber das

1-p-Tolyl-3-methyl-5-chlorpyrazol

und die

Antipyrin-Bz-carbonsäure.

Inaugural-Dissertation

der

Hohen philosophischen Fakultät der Universität Rostock

zur

Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt

von

Theodor Sudendorf

aus

Haselünne (Provinz Hannover).

ACAD.
LUGD.BAT.
BIBL.

Rostock.
Carl Hinstorffs Buchdruckerei.
1901.

Ref.: Herr Prof. Dr. Michaelis.

Seiner lieben Mutter

und dem

Andenken seines teuren Vaters

in Dankbarkeit gewidmet

vom Verfasser.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

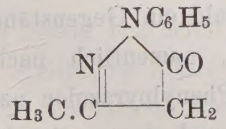
https://archive.org/details/IA41549202_0043

Einleitung.

Im Jahre 1883 zeigte Ludwig Knorr,[1] dass molekulare Mengen Acetessigester und Phenylhydrazin sich unter Austritt von einem Molekül Wasser und einem Molekül Alkohol nach folgender Gleichung condensieren:

$$C_6H_{10}O_3 + C_6H_8N_2 = C_{10}H_{10}N_2O + H_2O + C_2H_5OH$$

Die eingehenden Untersuchungen dieses vorläufig nur empirisch festgestellten Kondensationsproduktes führten denselben zur Aufstellung folgender Constitutionsformel:



nach welcher die Substanz als der Abkömmling eines reducierten Pyrazols zu betrachten ist, und zwar als Phenylmethylpyrazolon.

Die zahlreichen Umwandlungen, deren diese Substanz fähig ist, sind von ihm in einer Abhandlung:[2]

---

[1]) Ber. 16, 2597.

[2]) Ann. 238, 137.

„Synthetische Versuche mit Acetessigester“ geschildert worden.

Ganz analog dem Acetessigester reagieren auch die Homologen desselben unter Bildung von Derivaten des Pyrazolons.

Als indess Benzoylacetessigester[1] und Benzalacetessigester[2] dieser Reaktion unterworfen wurden, zeigte sich ein anderer Verlauf derselben. In diesem Falle nahm die Carbäthoxylgruppe an der Condensation nicht Teil, sondern verlief folgendermassen:

$$C_{13}H_{14}O_4 + C_6H_8N_2 = C_{19}H_{18}N_2O_2 + 2H_2O$$

$$C_{13}H_{14}O_3 + C_6H_8N_2 + O = C_{19}H_{18}N_2O_2 + 2H_2O$$

Es resultierten zwei isomere Diphenylmethylpyrazolcarbonsäureester, deren Isomerie später von Knorr[3] als Stellungsisomerie erkannt wurde.

Durch Verseifung und Kohlensäureabspaltung wurden aus diesen Estern die ersten Pyrazolbasen erhalten, feste, hochsiedende Substanzen von schwach basischen Eigenschaften, ausgezeichnet durch ihre auffallende Beständigkeit und Reaktionsfähigkeit, weshalb diese Körperklasse alsbald ein Gegenstand zahlreicher Untersuchungen wurde, namentlich nachdem Knorr feststellte, dass das Phenylpyrazolon nach drei Formen zu reagieren vermag und also zu der interessanten Gruppe von tautomeren Verbindungen gehört. Dazu kam noch, dass sich das Dimethylphenylpyrazolon, ebenfalls ein Derivat des Pyrazols, als ein physiologisch äusserst wirksames Antipyretikum erwiesen hatte.

---

[1]) Ber. 18, 311.
[2]) Ber. 18, 931.
[3]) Ber. 20, 1096.

So wuchs die Anzahl der Pyrazolderivate alsbald zu einer recht zahlreichen heran.

Von Knorr und seinen Schülern wurden aus Diacetbernsteinsäureestern und Phenylhydrazin das Diphenylpyrazolon[1] und aus Succinylbernsteinsäureester komplizierte Pyrazole dargestellt.

H. v. Perger[2] ging von Hydrazobenzol aus, Claisen[3] und seine Schüler führten die von ihnen dargestellten β-Diketone und Ketoaldehyde durch Einwirkung von Phenylhydrazin in Pyrazolderivate über.

Ferner stellte Balbiano[4] durch Einwirkung von Phenylhydrazin auf Epichlorhydrin das Phenylpyrazol dar. Diese Methode führte Balbiano[5] auch zur Synthese des freien Pyrazols bei Anwendung des von Curtius entdeckten Hydrazins.

Alle diese synthetischen Darstellungen führten meistens zu den in der Imidgruppe durch Phenyl ersetzten Pyrazolderivaten, da man ja bei der Darstellung mit Vorliebe von dem sehr zugänglichen Phenylhydrazin ausging, während die entsprechenden Tolylverbindungen relativ wenig bearbeitet sind.

Knorr selbst stellte im Jahre 1884 das Ortho-Tolylmethylpyrazolon[6] aus dem entsprechenden Hydrazin und Acetessigester dar, welches er später mit seinem Schüler Pritzkow einer genaueren Untersuchung unterzog. Es wurden verschiedene Derivate desselben, unter

[1]) Ber. 17, 2057.
[2]) Ber. 19, 2140.
[3]) Ber. 20, 2185.
[4]) Ber. 23, 1105.
[5]) Ber. 23, 1105.
[6]) Ber. 17, 550.

anderen auch das dem Antipyrin entsprechende o-Tolyl-Antipyrin dargestellt. Auf demselben Wege gelangte Knorr[1] zu den Paraverbindungen, aus deren ersterer er in Gemeinschaft mit Hippmeyer durch Erhitzen mit der doppelten Menge Phosphorpentasulfid (Methode von Andreocci) das 1 p.-Tolyl-3 methylpyrazol[2] gewann. Eben dieses Produkt wurde, wie im experimentellen Teil näher beschrieben ist, nach einer von A. Michaelis und H. Behn[3] entdeckten sehr bequemen Methode durch Reduktion der entsprechenden 5-Chlorverbindung erhalten.

Ferner veröffentlichte Balbiano[4] die Darstellung von Ortho- und Paratolylpyrazol aus Epichlorhydrin und den entsprechenden Hydrazinen.

H. v. Perger[5] gelangte durch Kondensation von Hydrazotoluol und Acetessigester zu einem Di-tolyl-methylpyrazolon.

Auch wurde von A. Michaelis und Th. Asher[6] durch Verseifung der von ihnen dargestellten Malonsäureesterparatolylhydrazides ein 1 Para-tolyl-3, 5 pyrazolidon erhalten, das nach den späteren Untersuchungen von A. Michaelis und Röhmer über die entsprechenden Phenylverbindungen wahrscheinlich als ein 1 p-Tolyl-3-hydroxyl-5-pyrazolon betrachtet werden muss.

Nachdem nun im Jahre 1899 A. Michaelis und Röhmer[7] erwiesen hatten, dass sich das Knorr'sche

---

[1]) Ber. 17, 550.
[2]) Hippmeyer, Inaug.-Diss., Jena 1894.
[3]) Ber.
[4]) Ber. 22 R. 238 u. f.
[5]) Ber. 19, 2140.
[6]) Ascher, Inaug.-Diss., Rostock 1894.
[7]) Ber. 31, 2907.

1-Phenyl-3-methylpyrazolon gegen Phosphoroxychlorid verhält, wie ein in 5-Stellung hydroxyliertes Pyrazol, in dem die OH-Gruppe leicht durch Chlor ersetzt wird, lag es einerseits nahe, zur Bestätigung dieses Verhaltens mit dem 1-Tolyl-3-methylpyrazolon dieselben Versuche anzustellen.

Andererseits war es von nicht minder grossem Interesse, zu untersuchen, wie sich dieses in 5Stellung chlorierte Pyrazol, dass ja ausserdem zwei wesentlich verschiedene Methylgruppen enthält, gegen Oxydationsmittel verhalten würde.

In Anbetracht dieser Gesichtspunkte wurde nachstehende Arbeit auf Veranlassung des Herrn Professor Dr. A. Michaelis ausgeführt, deren Resultate in Folgendem niedergelegt sind.

Experimenteller Teil.

1 p-Tolyl-3-methylpyrazolon

$C_{11}H_{12}N_2O$.

Das zur Darstellung von 1 p-Tolylmethylpyrazolon nötige p-Tolylhydrazin stellte ich nach der Methode von V. Meyer[1] durch Reduktion des Diazotoluols mit Zinnchlorür und Salzsäure dar. Die Base, durch Natronlauge in Freiheit gesetzt und mit Aether extrahiert, stellte zwar kurz nach dem vorsichtigen Verdunsten des letzteren weisse, glänzende Blättchen vom Schmelzpunkt 61 °C dar, erlitt jedoch an der Luft sofort eine Zersetzung, indem sie sich rot bis braun färbte und flüssig wurde, weshalb ich dieselbe jedesmal unverzüglich mit äquivalenten Mengen Acetessigester zusammenbrachte.

Die Kondensation wurde nach den Angaben von L. Knorr[2] und Hippmeier[3] ausgeführt.

---

[1]) Ber. 16, 2976.

[2]) Ber. 17, 550.

[3]) Hippmeier, Inaug.-Diss., Jena 1894.

Das Gemisch, in dem schon bei gewöhnlicher Temperatur eine Reaktion eintrat unter Bildung eines Zwischenproduktes nach der Gleichung:

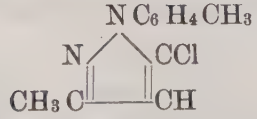
$$\begin{array}{lcl} CH_3 & & CH_3 \\ CO & + H_2N.NHC_6H_5 = & C:N.NHC_6H_5 \\ CH_2 & & CH_2 \quad + H_2O \\ COOC_2H_5 & & COOC_2H_5 \end{array}$$

wurde im Oelbade etwa zwei Stunden bei 140° C erwärmt. Es entweicht dabei Alkohol und Wasser.

Sobald diese Reaktion beendet, wurde die dickflüssige, braune Masse in Aether gegossen, worin alsbald gelblich gefärbte Krystalle ausfielen, die nach längerem Waschen mit Aether farblos waren.

Aus Alkohol umkrystallisiert, zeigten die durchsichtigen Prismen den Schmelzpunkt 138° C, der mit dem von Hippmeier angegebenen vollkommen übereinstimmt.

1 p-Tolyl-3-methyl-5-chlorpyrazol.



Vorstehend beschriebenes Tolylmethylpyrazolon wurde in der von A. Michaelis[1] und Pasternack für die Phenylverbindung angegebenen Weise mit $1^1/_2$ Mol. Phosphoroxychlorid bei eben derselben Temperatur während 10 Stunden im Druckrohr erhitzt, wobei im wesentlichen die Reaktion ganz analog verlief.

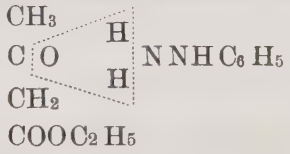
---

[1]) Ber. 23, 2398.

Indess lehrte die bei der Wiederholung dieser Reaktion gemachte Erfahrung, dass unter besonderen Cautelen eine grössere Ausbeute erzielt wurde.

Vornehmlich ist ein grosser Ueberschuss, etwa $2^1/_2$ Mol., Phosphoroxychlorid von günstiger Wirkung. Es wurde festgestellt, dass bei 130° C, während 8 bis 9 Stunden die grösste Ausbeute von 1 p-Tolyl-3-methyl-5-chlorpyrazol erreicht wurde.

Gelegentlich eines Versuches wurde die Beobachtung gemacht, dass das Phosphoroxychlorid in gleicher Weise auf das bei der Darstellung von Tolylmethylpyrazolon sich intermediär bildende Umsetzungsprodukt von Acetessigester und p.Tolylhydrazin einwirkt.



Es verlaufen hier offenbar zwei Reaktionen nebeneinander. Durch die Erhitzung entsteht zunächst das Pyrazolon, welches sofort in oben genannter Weise mit Phosphoroxychlorid in Reaktion tritt, wobei die reinigende Wirkung des letzteren sich günstig geltend macht. Fortan nahm ich infolgedessen von der etwas umständlicheren Darstellung des Pyrazolons Abstand und brachte das angegebene Zwischenprodukt mit der oben angegebener Menge Phosphoroxychlorid zusammen. Geringe Harzmengen, die das Reaktionsprodukt stets begleiteten, waren dabei freilich nicht zu vermeiden. Jedoch verursachte die Entfernung derselben keine Schwierigkeiten, denn bei der Destillation mit Wasserdämpfen ging das

Reaktionsprodukt, welches zuvor in Wasser gegossen und durch überschüssige Natronlauge von der durch Zersetzung des Phosphoroxychlorids ihm anhaftenden Salz- und Phosphorsäure befreit war, als fast farbloses Oel über, das bei längerem Stehen unter Wasser zu feinen, glänzenden Nadeln erstarrte. Zur völligen Reinigung wurde es mit Aether aufgenommen, über kohlensaurem Kali getrocknet und nach dem Verdunsten desselben im Vakuum destilliert, wobei es konstant bei 148° C und 12 mm Druck oder bei 172° C und 25 mm Druck übergeht, und so, vollkommen farblos, direkt in der Vorlage zu einer krystallinischen Masse erstarrt, deren Schmelzpunkt bei 30° C liegt.

Auch bei gewöhnlichem Druck lässt es sich unzersetzt destillieren und geht bei 274° C (Quecksilbersäule ganz im Dampf) innerhalb weniger Grade über, erleidet dabei aber eine geringe Gelbfärbung.

Bei Anwesenheit auch nur geringer Mengen von Verunreinigungen wird das Chlorpyrazol nur äusserst schwer fest, zuweilen sogar erst bei Anwendung von Kältemischung. Am Licht färbt es sich leicht etwas rötlich.

Die rein weissen, sorgfältig getrockneten Krystalle ergaben folgende analytischen Resultate.

Kohlenwasserstoffbestimmung:

I. 0,1543 g Substanz gaben 0,3605 g CO_2 und 0,0763 H_2O.

II. 0,1702 g Substanz gaben 0,3982 g CO_2 und 0,0830 g H_2O.

Stickstoffbestimmung:

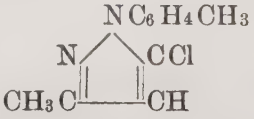
0,1278 g Substanz lieferten bei 14° C und 762 mm Druck 15,2 ccm N.

Chlorbestimmung:

I. 0,2022 g Substanz ergaben 0,1420 g Ag Cl.
II. 0,1725 g Substanz ergaben 0,1192 g Ag Cl

Berechnet für $C_{11}H_{11}N_2Cl$:	Gefunden: I.	II.
C = 63,95 %	63,72 %	63,81 %
H = 5,33 „	5,50 „	5,42 „
N = 13,59 „	13,90 %	
Cl = 16,99 „	17,30 %	17,15 %

denen gemäss die Formel



festgestellt wurde.

Das 1 p-Tolyl 3-methyl-5-chlorpyrazol ist eine schwache Base. Es löst sich leicht in Aether, Petroläther, Benzol, Alkohol, dann in 20 % Salzsäure und in Schwefelsäure, aus denen es auf Zusatz von Wasser milchig ausgeschieden wird.

Das Tolylmethylchlorpyrazol liefert ein

Platindoppelsalz,

welches durch Zusatz von überschüssiger Platinchloridlösung zu einer mässig concentrierten Lösung des Pyrazols in concentrierter Salzsäure als kleinkrystallinischer Niederschlag erhalten wird. Verfährt man bei dieser

Operation mit der Vorsicht, dass die Platinchloridlösung tropfenweise zugesetzt und jedesmal die Abscheidung abgewartet wird, so gelingt es, sehr hübsch ausgebildete, orangefarbene Nadeln zu erhalten, die nach dem Auswaschen mit Salzsäure vollkommen analysenrein sind.

Die Analysenergebnisse entsprachen der Formel:

$$(C_{11}H_{11}N_2Cl, HCl)_2PtCl_4 + 2H_2O.$$

Das Platindoppelsalz verliert bei 110° C sämtliches Krystallwasser und schmilzt bei 180° C.

Platinbestimmung:

0,2684 g Substanz ergaben 0,0603 g Pt.

Wasserbestimmung.

0,3016 g Substanz verloren bei 110° C 0,0130 g H_2O an Gewicht.

Berechnet:	Gefunden:
Pt = 22,70 %	22,48 %
H_2O = 4,18 „	4,32 „

Da bereits A. Michaelis[1] und R. Pasternack festgestellt hatten, dass bei der Einwirkung von Phosphoroxychlorid auf Antipyrin neben dem Chlormethylat des 1 Phenyl-3-methyl-5-chlorpyrazol auch Phenylmethylchlorpyrazol sich bildete, indem, je nach Temperatur und Dauer der Einwirkung das Chlormethylat zerfiel nach der Gleichung:

$$C_{11}H_{12}N_2Cl_2 = C_{10}H_9N_2Cl + CH_3Cl$$

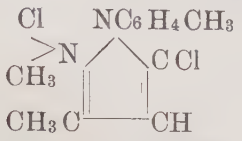
---

[1]) Ber. 23, 2398.

und so das Phenylmethylchlorpyrazol bei erhöhter Temperatur in vorwiegendem Masse gewonnen werden konnte, so bildete auch für mich das Homologe des Antipyrins, das Knorr'sche p.Tolyldimethylpyrazolon, welches als geschätztes Heilmittel unter dem Namen Tolypyrin käuflich ist, ein sehr bequemes Ausgangsprodukt. Damit wurde denn auch die vorstehend geschilderte Methode, über das Tolylmethylpyrazolon bezw. Zwischenprodukt aus Acetessigester und p-Tolylhydrazin zum Tolylmethylchlorpyrazol zu gelangen, welche wegen der Zersetzlichkeit des Hydrazins Schwierigkeiten bereitete, verlassen.

Das Tolypyrin wurde mit $1^1/_2$ Mol. Phosphoroxychlorid am Rückflusskühler im Oelbade auf 130 ° C erwärmt. Nach dreistündigem Erhitzen ergab eine herausgenommene Probe, dass die Reaktion in gewissem Sinne bereits eine vollständige war. Auch hier verläuft dieselbe ganz analog der unter Anwendung von Antipyrin, indem sich im wesentlichen das Chlormethylat des Tolylmethylchlorpyrazols bildet und bei anhaltender Erwärmung dieses sich in Chlormethyl und Pyrazol spaltet. Der progressive Fortschritt der Zersetzung konnte deutlich verfolgt werden. Nach dreistündigem Erhitzen hatten sich aus 10 g angewandtem Tolypyrin nur 1,5 g Pyrazol gebildet, und nach sechsstündigem bereits 6 g. Das Chlormethyl war durch Flammenreaktion nachweisbar. Das gebildete Tolylmethylpyrazol war indess so wenig verunreinigt, dass es nach Wegnahme des überschüssigen Phosphoroxychlorids aus der getrockneten ätherischen Lösung sofort vollkommen farblos erhalten wurde.

Das Chlormethylat des Tolylmethylchlorpyrazols



wurde aus der wässrigen Lösung dadurch isoliert, dass diese mit Natriumcarbonat neutralisiert zur Trockne eingedampft und durch absolutem Alkohol die organische Substanz den zerkleinerten Krystallmassen entzogen wurde. Durch wiederholtes Eindampfen und Aufnehmen mit Alkohol wurden die letzten Spuren des anorganischen Salzes entfernt. Die auf ein Minimum eingeengte alkoholische Lösung wurde mit viel wasserfreiem Aether versetzt, worauf sich alsbald Krystallflocken ausschieden, die freilich etwas gelblich gefärbt waren. Nach Wiederholung der letzten Operation wurde ein gut krystallisiertes Präparat erhalten, welches nahezu weiss und äusserst hygroskopisch war. Letztere Eigenschaft liess schon auf Krystallwassergehalt schliessen; die Analyse ergab dass die Verbindung ein Molekül Krystallwasser enthielt.

Chlorbestimmung:

0,2215 g Substanz gaben, durch Erhitzen mit HNO_3 im Rohr auf 200° C, 0,2233 g Ag Cl.

0,1903 g Substanz gaben, durch direkte Füllung, 0,0977 g AgCl.

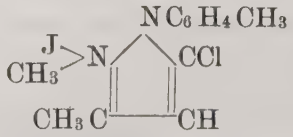
Wasserbestimmung:

0,5649 g Substanz verloren bei 100° C 0,0379 g H_2O an Gewicht.

Berechnet für $C_{12}H_{14}N_2Cl_2 + H_2O$:	Gefunden:
$Cl_1 = 12{,}94\,\%$	12,78 %
$Cl_2 = 25{,}81$ „	25,96 „
$H_2O = 6{,}54$ „	6,71 „

Dasselbe Produkt wird erhalten, wenn man das nachstehend beschriebene Jodmethylat des Tolylmethylchlorpyrazols in wässriger Lösung mit einem grossen Ueberschuss von Chlorsilber längere Zeit erwärmt. Eine teilweise Umsetzung findet augenblicklich statt, da das Chlorsilber sichtlich gelblich gefärbt wird. Zur Vervollständigung der Reaktion ist eine halbstündige Erwärmung auf dem Wasserbade erforderlich. Die von dem Halogensilbergemisch getrennte Flüssigkeit wird zur Trockne verdampft und aus dem Rückstand durch Behandlung mit absolutem Alkohol und wasserfreiem Aether in obenangeführter Weise das reine Chlormethylat isoliert. Beide so gewonnenen Produkte zeigten dieselben Eigenschaften. Der Schmelzpunkt der scharf getrockneten Substanz liegt bei 232° C. Das Chlormethylat des Tolylmethylchlorpyrazols ist sehr leicht löslich in Wasser, in Alkohol und Chloroform, unlöslich in Aether.

Jodmethylat des 1 p-Tolyl-3-methyl-5-chlorpyrazols.



Noch leichter als das Chlormethylat auf indirektem Wege lässt sich die entsprechende Jodverbindung

durch direkte Addition beider Komponenten darstellen. Erhitzt man 1 Molekül Tolylmethylchlorpyrazol mit mindestens $1^1/_2$ Molekül Jodmethyl im zugeschmolzenen Rohr auf circa 100° C 4—5 Stunden lang, so ist die anfangs gelbgefärbte Flüssigkeit fast völlig zu weissen Nadeln erstarrt. Durch Eintauchen des geöffneten Rohres in warmes Wasser wird das überschüssige Jodmethyl leicht abdestilliert. Zur Entfernung der noch anhaftenden Spuren werden die Krystalle mit Aether gewaschen. Durch Umkrystallisieren aus heissem Wasser oder auch verdünntem Alkohol wurden rein weisse, seidenglänzende Nadeln erhalten, die sich einer Jodbestimmung zufolge als das Jodmethylat des Tolylmethylchlorpyrazols erwiesen.

Jodbestimmung:

0,1381 g Substanz ergaben 0,0933 g Ag J.

Berechnet	Gefunden:
für $C_{12}H_{14}N_2ClJ$:	
$J = 36{,}67\,\%$	$36{,}71\,\%$

Das Jodmethylat schmilzt bei 245° C. Die Bildung desselben erfolgt übrigens auch durch längeres Erhitzen der ätherischen oder methylalkoholischen Lösung der beiden Komponenten am Rückflusskühler. Selbst bei gewöhnlicher Temperatur kann man eine partielle Addition des Jodmethylats wahrnehmen, indem sich das Gemisch beider allmählich mit gut ausgebildeten Krystallen durchsetzt.

Das Jodmethylat bildet lange, farblose Nadeln, die in kaltem Wasser ziemlich schwer, leicht in heissem Wasser löslich sind, unlöslich in Aether.

Pikrat des Jodmethylats.

$C_{12}H_{14}N_2ClO.C_6H_2(NO_2)_3$.

Versetzt man eine concentrierte wässrige Lösung des Jodmethylats mit einer kalt gesättigten wässrigen Lösung von Pikrinsäure, so entsteht ein citronengelber Niederschlag, der durch mehrmaliges Umkrystallisieren aus heissem Wasser in gelben Nadeln erhalten wurde, die scharf bei 153° C schmelzen.

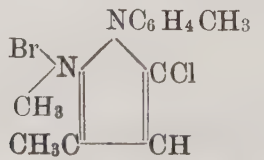
Anscheinend wird bei der Fällung des Pikrats mechanisch etwas Pikrinsäure niedergerissen, die nur durch öfteres Umkrystallisieren entfernt werden kann.

Die Stickstoffbestimmung entsprach obenstehender Formel:

0,1033 g Substanz ergaben bei 18° C und 769 mm Druck 14,0 ccm N.

Berechnet:	Gefunden:
N = 15,59%	15,90%

Brommethylat des Tolylmethylchlorpyrazols.



Unter ganz denselben Bedingungen, wie das Jodmethylat, entsteht auch das Brommethylat. Es ist indess in Wasser viel leichter löslich als jenes und wurde aus Alkohol und Aether umkrystallisiert, in farblosen Nadeln vom Schmelzpunkt 237° C erhalten. Eine

Brombestimmung ergab mit der Formel übereinstimmende Zahlen.

0,1621 g Substanz lieferten, aus wässriger Lösung gefällt, 0,1008 g AgBr.

Berechnet	Gefunden
für $C_{12}H_{14}N_2ClBr$	
$Br = 26,57\,\%$	26,23 %

Umwandlung des Jodmethylats und Brommethylats in Tolypyrin.

Wie schon A. Michaelis und R. Pasternack feststellten, lässt sich das Chlormethylat des Phenylmethylchlorpyrazols durch Einwirkung von alkoholischem Kali in das Antipyrin zurückführen, indem beide Halogenatome als Chlorkalium heraustreten und an Stelle derer ein zweiwertiges O-Atom eintritt. Von Interesse war es, zu erfahren, ob diese Reaktion eine spezifische Eigenschaft des Chlormethylats ist, oder ob auch die beiden anderen Halogenmethylate in gleicher Weise reagieren, und ob ferner bei letzteren beiden die Ausbeute des hier in Frage kommenden Tolypyrins dieselbe ist

Es wurde zu der alkoholischen Lösung des Jodmethylats soviel alkoholisches Kali zugesetzt, dass die Flüssigkeit deutlich alkalisch blieb, wobei sich beträchtliche Mengen von Halogenkalium abschieden. Nach ganz kurzer Erwärmung wurde sofort der Ueberschuss an Alkali durch Einleiten von Kohlensäure weggenommen. Die zur Trockene eingedampften Salzmassen wurden mit wasserfreiem Alkohol extrahiert, nochmals einge-

dampft und der Rückstand mit heissem Toluol unter Zusatz von wenig Tierkohle behandelt.

Aus dem farblosen Filtrate fielen beim Erkalten, besonders aber auf Zusatz von Petroläther, völlig weisse derbe Krystalle aus. Der Schmelzpunkt liegt bei 136° C, der mit dem von L. Knorr angegebenen vollkommen übereinstimmt.

Auch eine Stickstoffbestimmung und das charakteristische Verhalten gegen Eisenchlorid und Natriumnitrit bestätigte, dass das erhaltene Produkt Tolyldimethylpyrazolon (Tolypyrin) war.

Stickstoffbestimmung.

0,1369 g Substanz ergaben bei 17° C und 762 mm Druck 16,2 ccm N.

Berechnet:	Gefunden:
N = 13,85 %	13,94 %.

Die Ausbeute ganz reinen Tolypyrins blieb freilich weit hinter der theoretischen zurück; es ist dies wohl der verunreinigenden Nebenwirkung des alkoholischen Kalis zuzuschreiben.

Ein weit günstigeres Resultat wurde erzielt nach folgender, ebenfalls von A. Michaelis und Pasternack zuerst angewandten Methode.

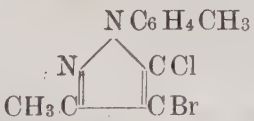
Die wässrige Lösung des Jodmethylates wurde mit einem grossen Ueberschuss von feuchtem Silberoxyd auf dem Wasserbade erwärmt. Von gebildetem Jodsilber getrennt, wurde die wässrige Lösung zur Trockene eingedampft. Die von A. Michaelis und H. Behn gemachten Beobachtungen waren auch hier wahrzunehmen. Der Eindampfrückstand war äusserst hygros-

kopisch, was durch die Gegenwart des Chlormethylats bedingt war. Es war auch hier einerseits Tolypyrin, andrerseits Chlormethylat entstanden, indem ein Teil der Ammoniumhydroxydverbindungen sich mit der abgespaltenen Salzsäure umgesetzt hatte.

Beim Ausziehen des Trockenrückstandes mit heissem Toluol wurde direkt ziemlich reines Tolypyrin erhalten und durch wiederholte Behandlung des restierenden Chlormethylats mit feuchtem Silberoxyd die erst gewonnene Menge annähernd um das Doppelte vermehrt.

Dieselben Resultate wurden auch bei Anwendung des Brommethylats erzielt.

1-p-Tolyl-3-methyl-4-brom-5-chlorpyrazol.



Versetzt man eine petrolätherische Lösung des Pyrazols mit Brom im Ueberschuss, so scheidet sich als bald ein rot gefärbter Niederschlag aus, der anfänglich ölig und dickflüssig ist. Beim Reiben mit dem Glasstabe wird derselbe jedoch sehr bald fest. Durch Abwaschen mit Petroläther und Trocknen im Vakuum erhält man ein gelbes Pulver, das ein Perbromid des Tolylmethylchlorpyrazols darstellt. Dasselbe lässt sich nicht ohne Zersetzung umkrystallisieren, da es durch Abgabe von Brom einer beständigen Veränderung unterworfen ist, weshalb auch die Analysen zu keiner einfachen Formel führten. Indess wurde aus dem

Perbromid das sehr beständige und gut krystallisierende Monobromid auf nachstehende Weise erhalten:

Das gut gewaschene Perbromid wurde mit verdünnter Natronlauge so lange gekocht, bis das in der Flüssigkeit schwimmende Oel völlig farblos und beim Erkalten zu einer weissen, festen Kruste erstarrt war. Es werden bei dieser Behandlung die angelagerten Bromatome weggenommen, indem sich Bromnatrium bildet, welches in der wässrigen Lösung nachzuweisen ist. Durch Filtration und längeres Abwaschen von Bromnatrium befreit, wurde das erstarrte Oel aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert. Verfährt man hierbei derartig, dass man zu der sehr verdünnten alkoholischen Lösung des Monobromids soviel Wasser zusetzt, dass eben eine schwache Opalescenz auftritt, erwärmt die Flüssigkeit, bis sie klar geworden und überlässt dieselbe sich selbst, so krystallisiert das Bromchlorpyrazol in langen durchsichtigen Nadeln, die stellenweise eine Länge von 3—4 cm erreichten. Dieselben waren vollkommen rein und schmolzen bei 66° C.

Die Analysenergebnisse entsprachen obenstehender Formel:

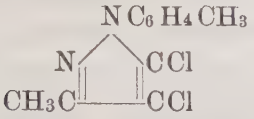
0,2120 g Substanz = 0,2537 g $AgCl + AgBr$.

Gewichtsverlust beim Erhitzen von $AgCl + AgBr$ im Chlorstrom 0,0322 g.

Berechnet für $C_{11}H_{10}N_2ClBr$	Gefunden:
Br = 28,07 %	27,81 %
Cl = 12,49 „	12,92 „

Das 1 p-Tolyl-3-methyl-4-brom-5-chlorpyrazol ist leicht löslich in Alkohol, unlöslich in Wasser. Es besitzt einen charakteristischen esterartigen Geruch.

1 p-Tolyl-3-methyl-4,5-chlorpyrazol.



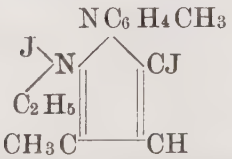
Durch Einleiten von trockenem Chlorgas in das Tolylmethylchlorpyrazol erhält man das Dichlorpyrazol, dem aber wechselnde Mengen einer höher chlorierten Verbindung beigemischt sind. Leicht rein wird dasselbe erhalten, indem man molekulare Mengen von Phosphorpentachlorid auf Tolylmethylchlorpyrazol im Druckrohr bei 125° C während circa 5 Stunden einwirken läst. Der Inhalt des Rohres war gelb-braun gefärbt und erstarrte erst beim Abkühlen zu einer weissen krystallinischen Masse. Dieselbe wurde zur Entfernung etwa überschüssig vorhandenen Phosphorpentachlorids mit Wasser gewaschen und aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert. Es stellt filzigweisse Nadeln dar, die bei 57° C schmelzen. Im übrigen verhält es sich ganz analog der entsprechenden Bromverbindung.

Die Analyse ergab folgende Zahlen, die mit der aufgestellten Formel übereinstimmen.

0,1643 g Substanz lieferten 0,1962 g AgCl.

Berechnet	Gefunden:
für $C_{11}H_{10}N_2Cl_2$	
Cl = 29,87 %	29,67 %

Jodäthylat des 1 p-Tolyl-3-methyl-5-jodpyrazols.



Es war bereits von A. Michaelis und R. Pasternack[1] die Beobachtung gemacht, dass bei der Einwirkung von Jodäthyl auf das Phenylmethylchlorpyrazol sowohl eine Anlagerung von Jodäthyl als auch gleichzeitig eine Ersetzung des Chlors durch Jod stattfindet, weshalb auch bei der Tolylverbindung ein gleicher Verlauf der Reaktion zu erwarten war. In analoger Weise wurde das Tolylmethylchlorpyrazol mit der für $1^1/_2$ Mol. berechneten Menge Jodäthyl etwa 5—6 Stunden lang auf 150° C im Druckrohr erhitzt. Das Reaktionsprodukt war nach dem Erkalten des Rohrs vollkommen fest. Das beim Oeffnen entweichende Gas verbrannte mit grüngesäumter Flamme, wodurch es als Chloräthyl identificiert wurde. Die weissen derben Krystalle wurden mit Aether gewaschen und nach Verdunsten desselben aus heissem Wasser umkrystallisiert, wobei farblose Nädelchen resultierten, die den Schmelzpunkt 231° C aufwiesen. In der That war auch hier nicht nur Jodäthyl angelagert, sondern gleichzeitig das Chloratom durch Jod ersetzt, wie aus nachstehender quantitativen Halogenbestimmung hervorgeht:

0,1384 g Substanz ergaben (durch direkte Fällung) 0,0745 g AgJ.

---

[1]) Ber. 23, 2399.

Berechnet	Gefunden:
für $C_{12}H_{14}N_2J_2$:	
$J = 27{,}97\ \%$	$28{,}14\ \%$

Das Jodäthylat des 5-Chlorpyrazols ist in kaltem Wasser sehr schwer löslich, ziemlich leicht in heissem Wasser und in Alkohol; es schmilzt bei genannter Temperatur unter Zersetzung.

Einführung von Nitrogruppen in das 1-p-Tolyl-3-methyl-5-chlorpyrazol.

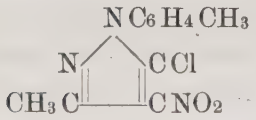
Lässt man concentrierte rauchende Salpetersäure auf das Tolylmethylchlorpyrazol einwirken, so entsteht eine gelbgefärbte Lösung, die sich bei schwachem Erwärmen etwas dunkler färbt. Giesst man nach etwa viertelstündiger Einwirkung das Gemisch in viel Wasser so scheiden sich gelbweisse, flockige Massen ab, die, selbst nach mehrmaligem Umkrystallisieren, keinen einheitlichen Schmelzpunkt zeigen, weshalb ich zu der berechtigten Annahme gelangte, dass ein Gemisch von Mono- und Dinitroverbindung vorliegen müsse. Nach mannigfaltig angestellten Versuchen gelang es, eine Methode festzustellen, nach der ausschliesslich Mononitroverbindung erhalten wird. Man verfährt am besten in folgender Weise:

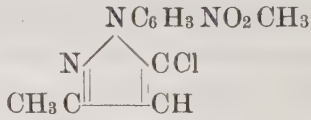
In einer Lösung von Tolylmethylchlorpyrazol in der zehnfachen Menge Schwefelsäure wird eine Mischung von der für eine NO_2-Gruppe berechneten Menge concentrierter (nicht rauchender) Salpetersäure mit Schwefelsäure eingetragen. Nach etwa viertelstündiger Einwirkung ohne Erwärmung wird das Gemisch in Wasser

gegossen. Die nach einmaligem Umkrystallisieren aus verdünntem Alkohol gewonnenen weissen, seidenartigen Nadeln schmolzen scharf bei 81 ° C. Durch die Analyse wurde constatiert, dass nur eine Nitrogruppe eingetreten war.

Da nun bereits im Laufe vorhergehender Versuche die Beobachtung gemacht war, dass im Pyrazolkern das Wasserstoffatom der 4-Stellung leicht substituierbar ist, wie dies ja vom Benzolkern bekannt ist, so lagen hier zwei Möglichkeiten vor:

Einerseits konnte die NO_2-Gruppe in 4-Stellung des Pyrazolkerns, andererseits in den Phenylrest getreten sein.

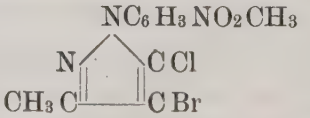




Ein Konstitutionsbeweis wurde folgendermassen geführt.

Durch vorsichtiges Nitrieren des in 4 Stellung durch Brom besetzten Pyrazols auf oben beschriebene Weise wurde eine Verbindung isoliert, die nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus verdünntem Alkohol weisse Nadeln mit dem scharfen Schmelzpunkt 136 ° C darstellte. Einer Stickstoffbestimmung gemäss war es ein

Mononitro-p-Tolyl-3-methyl-4-Brom-5-chlorpyrazol



0,1004 g Substanz ergaben bei 14 ° C und 758 mm Druck 10,0 ccm N.

Berechnet:	Gefunden:
N = 12,72 %	12,98 %

Ueber die Konstitution dieser Verbindung war jeder Zweifel somit ausgeschlossen, da ich ja von dem in 4-Stellung besetzten Pyrazol ausgegangen war.

Andererseits wurde die als Mononitrotolylmethylchlorpyrazol identificierte Verbindung in folgender Weise einer Bromierung unterzogen:

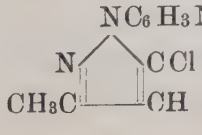
Die durch Erwärmung erhaltene Lösung des Nitropyrazols in Petroläther wurde mit einem Ueberschuss von Brom versetzt, wobei ein rötlich-brauner Niederschlag entstand, der durch längeres Kochen mit verdünnter Natronlauge vollkommen weiss wurde. Durch Krystallisation aus verdünntem Alkohol gereinigt, resultierte eine Verbindung, die, abgesehen von derselben prozentischen Zusammensetzung, genau denselben Schmelzpunkt bei 136° C aufwies, wie jenes durch Nitrierung gewonnene Produkt.

Stickstoffbestimmung:

0,1058 g Substanz ergaben bei 17° C und 753 mm Druck 11,9 ccm N.

Berechnet	Gefunden:
für $C_{11}H_9N_2Br.ClNO_2$	
N = 12,72 %	13,01 %.

Mithin waren beide nicht isomer, sondern identisch. Es war also damit der Beweis erbracht, dass die Nitrogruppe im Benzolkern eingetreten war, auf Grund dessen folgende Formel aufgestellt werden konnte:



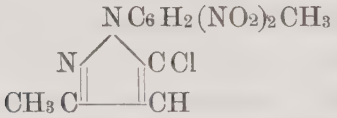
Stickstoffbestimmung:

0,2187 g Substanz ergaben bei 16° C und 766 mm Druck 31, ccm N.

Berechnet	Gefunden:
für $C_{11}H_{10}N_2ClNO_2$	
$N = 16{,}68\ \%$	$16{,}70\ \%$.

Das 1 p-Tolylmononitro-3-methyl-5-chlorpyrazol bildet seidenartige, farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 81° C. Es ist leicht löslich in Alkohol und concentrierter Salzsäure, unlöslich in Wasser, schwer löslich in Petroläther.

1 Dinitro-p-Tolyl-3-methyl-5-chlorpyrazol.



Wie schon oben erwähnt, entsteht bei der Einwirkung concentrierter Salpetersäure auf Tolylmethylchlorpyrazol ein Gemisch der Mono- und Dinitroverbindung. Da nun bei noch stärkerer Nitrierung die Wahrscheinlichkeit vorlag, dass zwar wohl die Monoverbindung quantitativ in die Dinitroverbindung übergeführt wurde, gleichzeitig aber die Reaktion wenigstens teilweise, zur Bildung von Trinitropyrazol fortschritt, war es zweckmässig, die Dinitroverbindung aus dem genannten Gemisch durch eine geeignete Trennungsmethode zu isolieren. Dies geschieht folgendermassen: Nach halbstündiger Einwirkung von der fünffachen Menge rauchender Salpetersäure auf das Tolylmethylchlorpyrazol bei etwa 60° C giesst man das Gemisch in Wasser. Die anfangs etwas

öligen, gelbgefärbten Massen werden alsbald fest. Durch längeres Waschen von anhaftender Salpetersäure befreit, werden dieselben auf Thonscherben im Exsikkator sorgfältig getrocknet, sodann mit der 6—7fachen Menge concentrierter, rauchender Salzsäure bei gelinder Wärme behandelt. Die Monoverbindung wird von der Salzsäure völlig gelöst und kann durch Verdünnung mit Wasser isoliert werden. Die Dinitroverbindung ist indess in concentrierter Salzsäure unlöslich. Durch längeres Waschen von anhaftender Salpetersäure befreit, krystallisierte dieselbe aus heissem Alkohol in farblosen Nädelchen.

Die Verbrennung ergab mit der Formel übereinstimmende Zahlen.

0,1768 g Substanz gaben bei 15 ° C und 752 mm Druck 29,0 ccm N.

Berechnet	Gefunden:
für $C_{11}H_9N_2Cl(NO_2)_2$	
N = 18,80 %	19,05 %.

Das Dinitrochlorpyrazol ist in Wasser vollkommen unlöslich, schwer löslich in kaltem Alkohol, leicht löslich in heissem Alkohol, löslich in Benzol. Schmelzpunkt 167 ° C.

Reduktion des Tolylmethylchlorpyrazols zu einem einfachen Pyrazol.

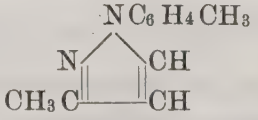
Wie schon die auf aussergewöhnliche Wege bewerkstelligte Einführung von Halogen in die 5-Stellung des Pyrazolkerns erwarten lässt, bietet auch die Reduktion

solcher 5 halogenierten Pyrazole zu einfachen einige Schwierigkeiten.

Versuche in dieser Richtung wurden zuerst von A. Michaelis und H. Behn angestellt. Es gelang ihnen, durch längere Reduktion mit grossen Mengen Zink und Salzsäure das Brompyrazol in das einfache Pyrazol überzuführen. Beim Chlorpyrazol war die Ausbeute indess nur sehr gering. In günstiger Weise machte sich für diese Zwecke die reduzierende Wirkung des Jodwasserstoffs geltend.

So wurde auch das Tolyl-3-methyl-5-chlorpyrazol nach einer von den genannten Chemikern angegebenen Methode leicht und quantitativ in das einfache Pyrazol übergeführt.

Das Chlorpyrazol wurde mit gleicher Gewichtsmenge amorphen Phosphors und der vierfachen Menge 20 % Jodwasserstoffsäure im Druckrohr 10 Stunden bei 170°—180° C erhitzt. Der fast völlig flüssige Inhalt wurde mit Natronlauge neutralisiert und mit Wasserdämpfen überdestilliert, wobei das gebildete Pyrazol in der Vorlage ziemlich farblos erstarrte. Durch vorsichtiges Umkrystallisieren wurden glänzende, schuppenartige Blätter erhalten, die den Schmelzpunkt 50° C aufwiesen, der mit den Angaben von L. Knorr[1] genau übereinstimmt.



[1]) Hippmeier, Inaug.-Diss., Jena 1894.

Einwirkung von Oxydationsmitteln auf das Tolylmethylchlorpyrazol.

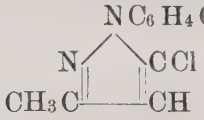
Von den Pyrazolcarbonsäuren ist bereits eine grosse Anzahl mit den Carboxylgruppen in den verschiedensten Stellungen, sowie mit 1-, 2- und 3-COOH-Gruppen bekannt. Die Wege, zu diesen Säuren zu gelangen, sind äusserst mannigfaltig; teilweise werden dazu synthetische Methoden, wie z. B. Kondensation von Hydrazinen mit Estern angewandt, theilweise benutzt man auch direkte Oxydation von alkylierten Pyrazolen.

Als gebräuchlichstes Oxydationsmittel ist in der Litteratur wohl die alkalische Kaliumpermanganat bekannt. Auch mit vorliegendem Tolylmethylchlorpyrazol wurden derartige Versuche angestellt, wobei die für eine CH_3-Gruppe berechnete Menge Kaliumpermanganat angewandt wurde. Dieselben blieben indes vollständig ohne Erfolg. Selbst nach mehrtägiger Einwirkung unter fortwährendem Umschütteln wurde das Pyrazol quantitativ zurückgewonnen, und schienen die Versuche an der vollständigen Unlöslichkeit des Pyrazols in Wasser und Alkali gescheitert zu sein. Ich liess sodann Salpetersäure in der gebräuchlichen Verdünnung 1 + 3 und verschiedenen anderen Verdünnungen bei Wasserbadtemperatur und im Druckrohr bei 150° C darauf einwirken.

Hierbei war allerdings eine wesentliche Veränderung des Pyrazols eingetreten. Die gewonnen Produkte erwiesen sich aber alle als Nitroverbindungen, teilweise unter Spaltung des Kerns, wenigstens war der Geruch von Nitrobenzol deutlich wahrnehmbar.

So nachteilig nun auch die Unlöslichkeit des Pyrazols für erstgenannten Versuch wirkte, so günstig war andererseits die Beständigkeit desselben, von ganz concentrierter Schwefelsäure ohne jegliche Veränderung gelöst zu werden. Da nun die Versuche mit schwachen Oxydationsmitteln nicht zu gewünschten Resultaten geführt hatten, schritt ich zu ganz energischen. Eine vorläufige Probe mit Chromsäure, in schwefelsaurer Lösung ergab eine Substanz vom Schmelzpunkt 196° C. Die Ausbeute war indess nur gering, da augenscheinlich die Heftigkeit der Reaktion, bei der sogar Feuererscheinungen auftraten, einen grossen Teil der gebildeten Carbonsäure verbrannt oder auch das Pyrazol bei der überaus grossen Reaktionswärme vorzeitig verflüchtigt hatte. Die Versuche wurden erneuert, und ich gelangte auf nachstehend beschriebener Weise bequem zu einer Monocarbonsäure, dem

1 p-Carboxylphenyl-3-methyl-5-chlorpyrazol.



Zu einer Lösung von 5 g Tolylmethylchlorpyrazol in 50 g concentrierter Schwefelsäure, die unter Kühlung bewerkstelligt wird, setzte ich in kleinen Portionen eine Lösung von 20 g Chromsäure in 30 g Wasser. Die Flüssigkeit muss dabei fortwährend umgeschüttelt, und durch Kühlung dafür Sorge getragen werden, dass die Temperatur 30° C nicht übersteigt. Die Lösung nimmt

eine schmutzig grüne Farbe an; erst bei einem grossen Ueberschuss von Chromsäure ist eine bräunliche Färbung namentlich an den Gefässwandungen, zu erkennen. Von der vollständigen Oxydation überzeugt man sich indess besser dadurch, dass eine Probe der Flüssigkeit, mit viel Wasser verdünnt, nicht milchig wird, sondern feste Flocken niederfallen lässt. Sodann wird die ganze Reaktionsflüssigkeit in die zwanzigfache Menge Wasser gegossen, wobei sich die rohe Säure gallertartig ausscheidet. Sie ist durch anhaftendes Chromoxyd grün gefärbt. Durch längeres Waschen auf einem Saugfilter gelingt es, völlig weisse krystallinische Massen zu erhalten, die aus verdünntem Eisessig in kleinen Nädelchen krystallisieren. Auch lässt sich die Monocarbonsäure unzersetzt sublimieren, wobei leichte baumwollartige Flocken aus Krystallbüscheln bestehend, resultieren. Bei vorsichtiger Ausführung dieser Operation werden lange, farblose Nadeln erzielt. Auch durch Oxydation in schwefelsaurer oder essigsaurer Lösung mit Kaliumpermanganat wurde dasselbe Produkt erhalten; indess bietet die Reinigung desselben weit grössere Schwierigkeiten, da das Mangansuperoxyd der organischen Substanz hartnäckig anhaftet.

Den Analysenergebnissen nach konnte nur eine Monocarbonsäure vorliegen.

Kohlenwasserstoffbestimmung.

0,1341 g Substanz ergaben 0,2745 g CO_2 und 0,0437 g H_2O.

Chlorbestimmung:

0,1827 g ergaben 0,1107 g AgCl.

Stickstoffbestimmung:

0,1131 g Substanz lieferten bei 14° C und 763 mm Druck 11,5 ccm N.

Berechnet für $C_{11}H_9N_2O_2Cl$:	Gefunden:
C = 55,93%	55,81%
H = 3,47 „	3,62 „
Cl = 14,83 „	15,04 „
N = 11,86 „	12,01 „

Da nun aber in der Verbindung zwei Methylgruppen vorhanden sind, blieb die Frage offen, welche von beiden oxydiert sei. Die Notwendigkeit dieser Beweisführung drängte zu folgenden Erwägungen.

Wenn die Methylgruppe des Pyrazolkerns in 3 Stellung oxydiert war, so musste ich durch Abspaltung der CO_2 Gruppe zu einem 1 p.Tolyl-5-chlorpyrazol gelangen.

Diese Möglichkeit wurde durch folgenden Versuch unwahrscheinlich. Statt mit Tolylmethylchlorpyrazol wurden in gleicher Weise mit dem von A. Michaelis und R. Pasternack dargestellten Phenyl-3-methyl-5-chlorpyrazol Oxydationsversuche angestellt. Bei schwachem Oxydieren wurde das Pyrazol unverändert zurückgewonnen und bei energischer Oxydation konnte keine greifbare Substanz isoliert werden, die den Charakter einer Carbonsäure trug. Vielmehr traten Zersetzungsprodukte auf, die auf eine vollständige Sprengung des Pyrazolkerns hindeuteten.

Eine andere Annahme, die sich später als die richtige erwies, war die, dass die Methylgruppe des

Tolylrestes oxydiert war. In solchem Falle musste ich durch Abspaltung von Kohlensäure zu dem bekannten Phenylmethyl-5-chlorpyrazol gelangen.

Dahingehende Versuche wurden in umfassendem Masse angestellt. Ich erhitzte ca. 5 g der reinen Säure im Druckrohr 40° über ihren Schmelzpunkt während 10 Stunden. Der Inhalt war grösstenteil noch fest und braun gefärbt. Nebenbei waren geringe Mengen eines gelbbraunen, gefärbten Oeles vorhanden. Nach Behandlung mit Natronlauge, worin die feste Masse sich fast völlig löste, wurde das Oel mit Aether aufgenommen; der nach dem Verdunsten der Aethers hinterbleibende Rückstand zeigte dann wohl den charakteristischen Geruch des Phenylmethylchlorpyrazols, dieses lag jedoch in so geringer Menge vor, dass es nicht als solches identifiziert werden konnte.

Bei längerer Erhitzung im Druckrohr nahm freilich die Kohlensäureabspaltung zu, gleichzeitig erlitt aber das gebildete Pyrazol auch eine Zersetzung, weshalb ich zu der ebenfalls oft angewandten trockenen Destillation mit Aetzbaryt überging.

Aus 10 g Carbonsäure wurden so 3 g eines schwach gelben Oels erhalten, das, sorgfältig getrocknet und gereinigt, den Siedepunkt 260 – 270° C aufwies.

Durch Einwirkung von Jodmethyl wurde das für Phenylmethylchlorpyrazol charakteristische Jodmethylat in weissen, seidenglänzenden Nadeln, Schmelzpunkt 241° C, erhalten. Einer Jodbestimmung gemäss hatte es die entsprechende Zusammensetzung.

0,1304 g Substanz gaben (durch Fällung der wässrigen Substanz) 0,0901 g Ag J.

Berechnet	Gefunden:
für $C_{11}H_{12}N_2ClJ$:	
$J = 38{,}04\,\%$	$37{,}82\,\%$

Um nun jeden Zweifel über die Natur des gebildeten Phenylmethylchlorpyrazols auszuschliessen, wurde in der von A. Michaelis und Pasternack angegebenen Weise versucht, daraus Antipyrin darzustellen. In der That wurden so nach dem Umkrystallisieren aus Toluol derbe, farblose Krystalle erhalten, welche die Reactionen des Antipyrins zeigten und bei 112° C schmolzen, ein Schmelzpunkt der mit dem des käuflichen Antipyrins, welches zuvor aus Toluol umkrystallisiert ist, vollkommen überein stimmt. — Somit war also hinlänglich der Beweis erbracht, dass sich durch Oxydation eine Monocarbonsäure mit der Carboxylgruppe im Tolylrest gebildet hatte, entsprechend oben aufgestellter Formel.

Bemerkenswert ist, dass durch Anwendung von überschüssiger Chromsäure die Oxydation sich nicht auf die Methylgruppe des Pyrazolkerns in 3 Stellung erstreckt. Man könnte zu der Annahme gelangen, dass durch Einführung eines elektronegativen Elementes, hier das Chor, die benachbarte CH_3 Gruppe für diese Reaktion bevorzugt ist. Dagegen spricht aber der Umstand, dass auch das in 4 Stellung bromierte Pyrazol, in welchem doch die in 3 Stellung befindliche CH_3-Gruppe auch einem solchen elektronegativen Elemente benachbart ist, ebenfalls nur eine Monocarbonsäure bildet s. u. Vielmehr ist die Bildung dieser Säure nur der grösseren Reaktionsfähigkeit des Benzolrestes zuzuschreiben.

Das 1 p-Carboxylphenyl-3-methyl-5-chlorpyrazol bildet, aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert, kleine Nädelchen die bei 206° C schmelzen. Aus Eisessig krystallisiert dasselbe in wohlausgebildeten filzigen Nadeln vom Schmelzpunkt 208° C. Es ist ohne Zersetzung sublimierbar, löst sich leicht in Ammoniak und Natronlauge, aus denen es beim Ansäuern gellertartig ausfällt. Es ist leicht löslich in concentrierten Säuren und in Alkohol und wird daraus durch Wasser gefällt, unlöslich in Wasser und Aether. Charakteristisch für das 1-p-Carboxylphenyl-3-methyl-5-chlorpyrazol ist das Baryumsalz.

Setzt man zu einer wässrigen Lösung desselben- die durch Zusatz von etwas Ammoniak bewerkstelligt wird, Baryumchlorid, so entsteht langsam ein flockiger Niederschlag, der sich beim Erwärmen vollständig klar löst und und beim Abkühlen in glänzenden Nadeln wieder ausfällt. Dieselben wurden von der ammoniakalischen Flüssigkeit und dem überschüssigen Baryumchlorid durch längeres Auswaschen getrennt und durch zweimaliges Umkrystallisieren aus heissem Wasser rein erhalten.

Es ist ein neutrales Salz mit 3 Mol. Krystall) wasser, die es bei 110° C abgiebt, ohne zu schmelzen.

Die Analysen entsprechen der Formel:

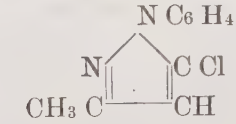
$$(C_{11}\,H_8\,N_2\,Cl\,O_2)_2\,Ba + 3\,H_2O.$$

0,1683 g Substanz = 0.0149 g (Gewichtsverl. bei 110°)

„ „ = 0,0600 g $BaSO_4$.

Berechnet:	Gefunden:
Ba = 20,82 %	20,92 %

Aethylester
des 1 pCarboxylphenyl-3-methyl-5-chlorpyrazols.



Ein weiteres Argument für das Vorhandensein einer Carbonsäure ist die Bildung eines Esters. Lässt man auf eine Lösung von 1 p-Carboxylphenyl-3-methyl-5-chlorpyrazol in absolutem Alkohol concentrierte Schwefelsäure, etwa gleiche Gewichtsmengen der angewandten Carbonsäure, einwirken, so ist nach dreistündigem Erhitzen am Rückflusskühler bei Wasserbadtemperatur die Esterificierung eine vollständige geworden.

Die alkoholische Lösung wird mit viel Wasser versetzt, wobei eine milchige Trübung entsteht. Sodann wird durch kohlensaures Natrium die überschüssige Schwefelsäure gebunden und durch mehrmaliges Ausäthern das gelbe Oel der wässerigen Flüssigkeit entzogen. Nach dem Trocknen und Abdestillieren des Aethers resultierte eine etwas dickflüssige, fast farblose Flüssigkeit, die die typischen Eigenschaften eines Esters aufwies. Der Geruch desselben erinnerte etwas an Baldrianöl.

Durch Kochen mit Natronlauge tritt eine vollständige Verseifung ein. Beim Ansäuern der alkalischen Flüssigkeit fällt quantitativ das 1 p-Carboxylphenyl-3-methyl-5-chlorpyrazol gallertartig wieder aus.

Einer Kohlenwasserstoffbestimmung gemäss hatte die Verbindung obenstehende Zusammensetzung:

0,1553 g Substanz ergaben 0,3371 g CO_2 und 0,0726 g H_2O.

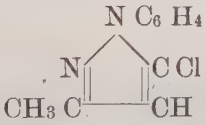
Stickstoffbestimmung:

0,2180 g Substanz ergaben bei 17° C und 759 mm Druck 20,0 ccm N.

Berechnet	Gefunden:
für $C_{13}H_{13}N_2O_2Cl$:	
C = 59,01 %	59,19 %
H = 4,92 „	5,20 „
N = 10,50 „	10,68 „.

Der Ester bildet im frisch destillierten Zustande eine wasserhelle, dickliche Flüssigkeit, die bei 271° C unzersetzt übergeht. Beim längeren Aufbewahren am Licht und an der Luft färbt er sich etwas gelblich.

Säurechlorid des 1 p-Tolyl-3-methyl-5-chlorpyrazols.



Nicht weniger wie die Esterbildung ist auch die Bildung eines Säurechlorides für das Vorhandensein einer Carbonsäure beweisend. Das Chlorid wurde auf dem meist gebräuchlichen Wege mit Phosphorpentachlorid gewonnen: Das 1 p-Carboxylphenylmethyl-5-chlorpyrazol wurde mit einem geringen Ueberschuss von Phosphorpentachlorid durch Zusammenreiben innig gemischt. Die Reaktion trat alsbald ein, indem die anfangs pulverige Masse breiig wurde. Durch gelindes Erwärmen wurde die Reaktion zu Ende geführt. Durch Behandeln der beim Erkalten erstarrten Masse mit Benzol wurde das Säurechlorid von überschüssigen Phosphorpentachlorid getrennt. Aus der Benzol-

lösung krystallisierte ersteres in langen Nadeln, die auf Thonscherben abgepresst wurden und nochmals in gleicher Weise behandelt, bei 82° C schmolzen.

Das Säurechlorid ist nicht sehr beständig. Beim liegen an der Luft spaltet es Salzsäure ab und verwandelt sich allmählich teilweise in die Carbonsäure zurück. Eine vollständige Verseifung gelingt erst bei längerem Kochen mit Natronlauge. Es ist ziemlich löslich in Benzol und Alkohol, unlöslich in Wasser.

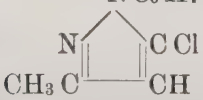
Analyse:

0,1361 g Substanz gaben (durch Verseifung mit Natronlauge) 0,0767 g Ag Cl.

0,2469 g Substanz ergaben (durch Erhitzen mit HNO_3 auf 200° C) 0,2744 g Ag Cl.

Berechnet:	Gefunden:
$Cl_1 = 13{,}77\ \%$	$14{,}07\ \%$
$Cl_2 = 27{,}55$ „	$27{,}47$ „

Anilid des 1 p-Carboxylphenyl-3-methyl-5-chlorpyrazols.



Kocht man das Säurechlorid mit etwas überschüssigem Anilin, so entsteht eine klare Lösung.

Beim Erkalten erstarrt dieselbe zu einem Krystallbrei, der von überschüssigem Anilin durchsetzt ist. Durch längeres Waschen mit sehr verdünnter Essigsäure resultierte eine fast farblose, feste Substanz, die durch häufiges Krystallisieren aus Eisessig auf Zusatz von Wasser in hübschen, seidenartigen Nadeln erhalten wurde. Schmelzpunkt 163° C.

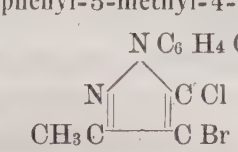
Eine Stickstoffbestimmung ergab mit obiger Formel übereinstimmende Resultate.

0,2162 g Substanz lieferten bei 18° C und 752 mm Druck 21,0 ccm N.

Berechnet für $C_{17}H_{14}ON_3Cl$:	Gefunden:
N = 13,50 %	13,74 %.

Das Anilid ist löslich in Eisessig, Alkohol und Benzol, unlöslich in Wasser.

1 p-Carboxylphenyl-3-methyl-4-brom-5-chlorpyrazol.



Versetzt man eine Lösung des 1 p-Carboxylphenyl-3-methyl-5-chlorpyrazols in Eisessig mit Brom in geringem Ueberschuss, so entsteht kein Niederschlag eines Perbromides, sondern nach einiger Zeit setzen sich, in den unteren Teilen der Flüssigkeit beginnend, farblose Nadeln ab, die dann sehr bald zu grösseren Massen heranwachsen. Dieselben wurden auf einem Filter gesammelt, zuerst mit verdünnter Essigsäure, dann mit viel Wasser gewaschen und durch Umkrystallisieren aus heissem Eisessig völlig rein erhalten.

Bei dieser Reaktion schien freilich nicht ausgeschlossen, dass das Bromatom in den Phenylkern eingetreten war, indess entsprach es mehr der Wahrscheinlichkeit, dass das Wasserstoffatom des Pyrazolkerns in 4 Stellung durch Brom ersetzt war, auf Grund der

sowohl beim Phenyl- als auch beim Tolylmethylchlorpyrazol gemachten Erfahrung.

Die Entscheidung dieser Frage konnte durch Oxydation des 1 Tolyl-3-methyl-4-brom-5-chlorpyrazols herbeigeführt werden, durch welche ich eventuell zu demselben Körper gelangen musste.

Durch vorsichtiges Behandeln des genannten Pyrazols in Eisessiglösung mit wässeiger Chromsäure, in früher beschriebener Weise erhielt ich ein Produkt, dass nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Eisessig genau denselben Schmelzpunkt 246° C aufwies.

Ebenso zeigten beide Produkte dasselbe Verhalten gegen Natronlauge, indem sich dieselben erst beim Kochen darin auflösten und beim Erkalten feine Nädelchen ausfielen, da das Natriumsalz der bromierten Carbonsäure, im Gegensatz zu der in 4 Stellung nicht substituierten, in kaltem Wasser schwer löslich ist.

Die auf beiden Wegen gewonnenen Produkte waren darnach identisch und es lag somit ein 1 p-Carboxylphenyl-3-methyl-4-brom-5-chlorpyrazol vor.

0,1201 g Substanz ergaben 0,1868 g CO_2 und 0,0292 g H_2O.

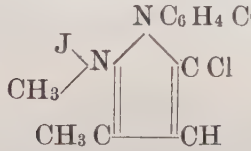
0,2311 g Substanz lieferten 0,2409 g Ag Cl + Ag Br

Gewichtsverlust beim Erhitzen des Ag Cl + Ag Br im Chlorstrom = 0,0322 g.

Berechnet für $C_{11}H_8N_2O_2BrCl$:	Gefunden:
C = 42,57 %	42,41 %
H = 2,58 „	2,70 „
Br = 25,30 „	25,11 „
Cl = 11,21 „	11,06 „

Das 1 p-Carboxylphenyl-3-methyl-4-brom-5-chlorpyrazol ist leicht löslich in Alkohol und heissem Eisessig, schwerer in kaltem, schwer löslich in Natronlauge, unlöslich in Wasser. Es bildet farblose Nadeln, die bei 246 ° C unter Zersetzung schmelzen.

Jodmethylat des 1 p-Carboxylphenyl-3-methyl 5-chlorpyrazol.



Das 1 p-Carboxylphenyl-3-methyl-5-chlorpyrazol, das nach der einen Seite den ausgesprochenen Charakter einer organischen Säure trägt, verhält sich andererseits wie eine Base. Auch hier ist das Stickstoffatom bestrebt, fünfwertig zu werden und lagert infolgedessen wenn auch etwas schwieriger als die reine Base, Jodmethyl an. Auf ein Molekül Carbonsäure liess ich mindestens zwei Moleküle Jodmethyl bei 130—140 ° C während 5 Stunden im Druckrohr einwirken. Zweckmässig ist es die Säure vorher zu zerreiben und einige ccm Methylalkohol zuzusetzen, damit die sehr voluminöse Carbonsäure vom Jodmethyl reichlich benetzt wird.

Nach Beendigung der Reaktion war deutlich eine Aenderung in der Form des Rohrinhaltes zu beobachten. Statt des amorphen, zerriebenen Pulvers erhielt ich jetzt lose, filzige Nadeln. Dieselben wurden mit Aether gewaschen und konnten aus Alkohol und Aether vollkommen rein erhalten werden.

Es ist bei dieser Reaktion der Temperatur besondere Aufmerksamkeit zu schenken, da bei höherer Temperatur sich leicht ein Perjodid bildet, das freilich durch Kochen mit schwefliger Säure zum Jodmethylat regeneriert werden kann.

Das Jodmethylat ist in Wasser mässig löslich, es kann daraus umkrystallisiert werden, erleidet dabei aber leicht eine Zersetzung. Ueberhaupt färbt das ganz reine Produkt sich an der Luft oder dem Licht rasch etwas gelblich. Es ist unlöslich in Aether und schmilzt bei 264° C.

Analyse:

0,2176 g Substanz ergaben (durch Fällung aus wässeriger Lösung) 0,1426 g Ag J.

Berechnet	Gefunden:
für $C_{12} H_{12} N_2 O_2 Cl J$	
J = 35,35 %	35,42 %.

Von grossem Interesse war es, zu untersuchen, ob auch dieses Jodmethylat sich gegen alkoholisches Kali genau so verhalten würde, wie das des Tolylmethylchlorpyrayols. Ich musste dann zu einem Antipyrin gelangen, das im Phenylrest die Carboxylgruppe führte.

Die in dieser Richtung ausgeführten Versuche ergaben ein positives Resultat.

Der alkoholischen Lösung des Jodmethylats wurde so viel Alkali zugesetzt, das rotes Lackmuspapier intensiv blau gefärbt wurde. Die ausgeschiedenen Salzmassen wurden durch Filtration entfernt. Um nun eventuell aus dem gebildeten Kalisalz der Säure die Säure selbst abzuscheiden und gleichzeitig das über-

schüssige Alkali abzusättigen, leitete ich nicht, wie früher Kohlensäure ein, sondern übersättigte mit verdünnter Salzsäure und verdampfte. Der Rückstand wurde mit wasserfreiem Alkohol extrahiert. Gelegentlich wurde jedoch die Beobachtung gemacht, dass, bei Behandlung des trocknen Rückstandes mit kaltem Wasser, die Hauptmenge des Salzes in Lösung ging, ein kleiner Teil jedoch ungelöst blieb. Derselbe wurde nach dem Umkrystallisieren aus heissem Wasser unter Zusatz von Tierkohle als die vermutliche halogenfreie Carbonsäure erkannt. Die Ausbeute war nur sehr gering.

Weit grössere Mengen des Körpers wurden durch Behandlung des Jodmethylats mit feuchtem Silberoxyd gewonnen.

Die wässrige Lösung des Jodmethylats wurde mit einem grossen Ueberschuss von Silberoxyd gekocht, von dem Halogensilber getrennt und zur Trockne eingedampft. Auch hier konnte ich die Umlagerung der Ammoniumhydroxydverbindung zum Antipyrin unter Abspaltung von Salzsäure die gleichzeitig von einem Teil der Hydroxydverbindung unter Austritt von Wasser zur Bildung von Chlormethylat verwandt wird, verfolgen. Denn die wässrige Flüssigkeit liess, bis auf ein Minimum angedampft, keinen Niederschlag fallen; sobald aber der scharf getrocknete Rückstand mit kaltem Wasser behandelt wurde, blieb ein Teil vollkommen ungelöst. Offenbar ist also die Hydroxydverbindung der Carbonsäure in Wasser leicht löslich, und nach der Umlagerung ist die entstandene Antipyrincarbonsäure in Wasser sehr schwer löslich. Das gebildete Chlormethylat war mit ziem-

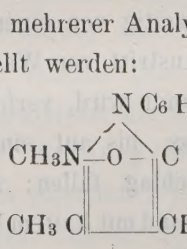
licher Sicherheit an der hygroskopischen Eigenschaft des scharf getrockneten Eindampfrückstandes und an seinen Schmelzpunkt zu erkennen.

Dasselbe wurde durch öfteres Behandeln mit feuchtem Silberoxyd in ein halogenfreies Produkt übergeführt.

Aus heissem Wasser, unter Zusatz von etwas Tierkohle, wurde letzteres in perlmutterartig glänzenden Blättchen erhalten. Dieselben waren vollkommen halogenfrei und zeigten die charakteristischen Eigenschaften einer Säure. Sie sind leicht löslich in Alkohol, sowie in Ammoniak und Natronlauge, aus welcher Lösung sie durch Ansäuern wieder abgeschieden werden. Die Abscheidung erfolgt nicht, wie meistens, plötzlich durch milchige Trübung bezw. klein krystallinische Ausscheidung, sondern es tritt zunächst eine kaum sichtbare Opalescenz auf, und bei längerem Stehen setzen sich derbe Krystalle an den Wandungen des Gefässes an. Mit Eisenchlorid giebt die Verbindung eine ganz schwache Antipyrinreaktion.

Der Schmelzpunkt liegt bei 264° C.

Auf Grund mehrerer Analysen konnte nachstehende Formel aufgestellt werden:



Kohlenwasserstoffbestimmung.

I. 0,1002 g Substanz ergaben 0,2272 g CO_2 und 0,0486 g H_2O.

II. 0,1371 g Substanz ergaben 0,3122 g CO_2 und 0,0752 g H_2O.

Stickstoffbestimmung:

0,1100 g Substanz lieferten bei 15° C und 768 mm Druck = 11,4 ccm N.

Berechnet		Gefunden:
für $C_{12}H_{12}N_2O_3$	I	II
C = 62,07 %	61,84 %	62,15 %
H = 5,17 „	5,39 „	5,62 „
N = 12,07 „		12,32 „.

Die Verbindung stellt also ein Antipyrinderivat dar, in dem das Wasserstoffatom des Phenylrestes durch eine Carboxylgruppe ersetzt ist, man kann sie daher als Antipyrin-Bz-carbonsäure bezeichnen.

Durch Abspaltung von CO_2 musste ich zum reinen Antipyrin gelangen. Die Säure wurde zu diesem Zweck mit Natronkalk erhitzt, die Masse mit heissem Toluol ausgezogen und zur Trockne verdampft. Es hinterblieb hierbei ein Anflug von Krystallen, die eine intensivere Eisenchloridreaktion lieferten, als die Carbonsäure.

Verschiedene Versuche, auf direktem Wege durch Oxydation des Tolyldimethylpyrazolons zu derselben Carbonsäure zu gelangen, scheiterten an der Unbeständigkeit des Pyrazolons, im Gegensatz zu der grossen Beständigkeit des Chlorpyrazols.

Es trat jedesmal ein Gemisch von Zersetzungsprodukten auf, aus dem kein einheitlicher Körper zu isolieren war.

Sudendorf.

Vorliegende Arbeit wurde im chemischen Laboratorium der Landes-Universität Rostock auf Anregung des Herrn Professor Dr. A. Michaelis ausgeführt.

Diesem meinen hochverehrten Lehrer für seine wertvollen Ratschläge und freundliche Unterstützung auch an dieser Stelle herzlichst zu danken, ist mir eine angenehme Pflicht.